DIE WIRKUNG VON DIGOXIN NACH APPLIKATION VON OXYFEDRIN AUF DEN KREISLAUF UND DIE DURCHBLUTUNG DES NORMALEN UND PARTIELL - ISCHÄMISCHEN MYOKARDS IM TIERVERSUCH (HUND)

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität
zu Bonn

vorgelegt von
HARALD BIENEK
aus Gumpertsdorf

Bonn 1977

DIE WIRKUNG VON DIGOXIN NACH APPLIKATION VON OXYFEDRIN AUF DEN KREISLAUF UND DIE DURCHBLUTUNG DES NORMALEN UND PARTIELL - ISCHÄMISCHEN MYOKARDS IM TIERVERSUCH (HUND)

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität
zu Bonn

vorgelegt von
HARALD BIENEK
aus Gumpertsdorf

Bonn 1977

Angefertigt mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. N. Hahn

2. Gutachter: Prof. Dr. med. H. Simon

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Experimentellen Abteilung der
Chirurgischen Universitätsklinik Bonn
(Direktor: Prof. Dr. med. F. Stelzner)

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A.	EINLEITUNG	7
	1. Anatomie des Koronarkreislaufes	7
	2. Physiologie und Pathophysiologie des Koronarkreislaufes	8
	3. Pathologie der Koronarsklerose	11
	4. Pharmakotherapie der ischämischen Kardiopathien	11
B.	VERSUCHE	16
	1. Methode	16
	2. Versuchsablauf	17
	3. Ergebnisse	18
C.	DISKUSSION	30
D.	ZUSAMMENFASSUNG	35
E.	LITERATUR	36

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523717_0027

A. EINLEITUNG

Der Angina pectoris und dem Herzinfarkt liegt die gleiche Erkrankung zu Grunde, die Koronarinsuffizienz. Büchner (3) definierte die Koronarinsuffizienz als Mißverhältnis zwischen dem Blutbedarf des Myokards und dem Blutangebot, wobei der Koronarinfarkt als umschriebene subtotale arterielle Ischaemie des Myokards von der allgemeinen relativen Ischaemie bei der Koronarinsuffizienz abgegrenzt wird.
Sie ist mit Abstand die häufigste Herzerkrankung nach dem 4o. Lebensjahr und stellt beim größten Teil der älteren Patienten die mittelbare oder unmittelbare Todesursache dar. Besonders in den letzten Jahrzehnten hat die Bedeutung der Koronarerkrankungen zugenommen. So lag der Anteil der an einer Herz-Kreislauferkrankung Verstorbenen in Deutschland in den Jahren 1924 bis 1926 bei 14,8% der Gesamtsterblichkeit, im Jahre 1961 dagegen bei 41,1% (14). Seit einigen Jahrzehnten ist man deshalb bemüht, die ätiologischen und pathogenetischen Prinzipien dieser Erkrankung mit Hilfe der Morphologie, Biochemie und Pathophysiologie zu ergründen und von pharmazeutischer Seite adäquate Pharmaka zu entwickeln, um eine gezielte Therapie ansetzen zu können.

1. Anatomie des Koronarkreislaufes

Die Besonderheit des Koronarkreislaufes liegt darin, daß er zwei Einstromwege (arteria coronaria dextra und sinistra) mit uneinheitlichem Versorgungsgebiet und multiplen Ausstromwegen aufweist (Sinus coronarius, Vv cordis anteriores, Vv Thebesii). Die rechte und linke Koronararterie treten am Sinus valsalvae aus der Aorta und verlaufen im Sulcus interventricularis des Herzens. Die rechte Kranzarterie versorgt den größten Teil des rechten Herzens und mittels des ramus interventricularis posterior und des ramus septalis teilweise das septum interventriculare und einen Teil der Dorsalwand des linken Ventrikels. Die linke Koronararterie, die einen Hauptast - den ramus interventricularis anterior - an die Vorderseite des Herzens abgibt, versorgt den restlichen Teil des Myokards und zwei Drittel des septum interventriculare. Der Ver-

lauf der Koronargefäße ist bei allen Säugetierherzen sehr ähnlich (22).
Wie angiographische Untersuchungen gezeigt haben (3), stellen die Koronargefäße anatomisch keine Endarterien im strengen Sinne dar, sondern es bestehen zwischen der rechten und linken Koronararterie Anastomosen und Kollateralkreisläufe zu den einzelnen Gefäßen, die bei Verschluß eines großen Gefäßes gegebenenfalls zur Blutperfusion der betroffenen Myokardbezirke beitragen können. Es handelt sich bei diesen Kollateralen um Gefäße zwischen 20 μ und 350 μ, die zwar über eine längere Zeit hin durch Hypoxie angeregt oder durch spezifische Koronardilatatoren stimuliert (40) bis zu einem Lumendurchmesser von einem Millimeter anwachsen können, bei normalen Durchblutungsverhältnissen jedoch keine funktionelle Bedeutung besitzen.

2. Physiologie und Pathophysiologie des Koronarkreislaufes

Die Durchblutung des Myokards dient seiner Ernährung und Sauerstoffversorgung und ist dementsprechend eng an Herzarbeit und Sauerstoffverbrauch gekoppelt. Die Durchblutungsgröße des menschlichen Herzens und die des Hundeherzens stimmen zwar überein (8; 31), aber bei diesbezüglichen Untersuchungen am Hund ist darauf zu achten, daß beim Hund immer eine dominante linke Koronararterie vorliegt. Exakte quantitative Angaben über die Beziehung von Zufluß, Versorgung und Abfluß sind beim Menschen im Gegensatz zum Hund im Einzelfall nicht bekannt.
Der Koronarfluß des Hundeherzens beträgt bei den meisten Messungen 80 - 100 ml/100 mg, d.h. der totale Fluß beträgt ungefähr 250 ml/min; die Sauerstoffextraktion des Herzens beträgt bereits in Ruhe 60 - 70% (31).
Bei starker Belastung des gesunden Herzens ist beim narkotisierten Hund eine vier- bis fünffache Steigerung der Ruhedurchblutung möglich (31).
Die Regulation des Koronarkreislaufes geschieht über aktive und passive Mechanismen. Unter die Variablen der passiven Regulation müssen arterieller Druck, venöser Druck (Druck im Koronarsinus bzw. im rechten Vorhof) und der Gesamtwiderstand des Koronarbet-

tes (intramyokardialer Druck) sowie der systolische und diastolische Druck des linken Ventrikels (LVSP und LVDP) gerechnet werden. Die aktive Widerstandsveränderung der Koronargefäße wird weitgehend durch den Sauerstoffkonsum geregelt, der linear mit dem Koronardurchfluß korreliert (31), und im wesentlichen drei Determinanten besitzt:

1. Die Wandspannung, die von der Druck- und Volumenbelastung des Herzens abhängt (Laplace'sches Gesetz: $\sigma = \frac{P \cdot r}{2}$; σ = Wandspannung einer Kugel; P = Innendruck und r = Radius)
2. Die Kontraktilität (die maximale Verkürzungsgeschwindigkeit des Muskels)
3. Die Herzfrequenz, die bei Zunahme einen erhöhten Sauerstoffkonsum bewirkt (vgl. tension-time-Index).

Die Vielfalt der angebotenen Möglichkeiten zur Behandlung der Koronarinsuffizienz liegt darin begründet, daß der Koronarkreislauf mannigfachen Regelvorgängen unterworfen ist, die an den verschiedensten Stellgliedern eine Angriffsfläche für Pharmaka und andere therapeutische Prinzipien bieten.

Wie bereits erwähnt, besteht eine Koronarinsuffizienz dann, wenn es zu einem Mißverhältnis zwischen Blutbedarf und Blutangebot kommt. Da die Energiegewinnung unter physiologischen Bedingungen praktisch ausschließlich über den aeroben Stoffwechsel erfolgt (hohe Mitochondriendichte und geringe Glykogenspeicherung der Herzmuskelzelle), nimmt der Sauerstoff eine zentrale Stellung in diesem Verhältnis ein.

Prinzipiell ist eine Therapie dementsprechend entweder durch Senkung der Herzarbeit, durch Erhöhung des Sauerstoffangebotes oder am günstigsten natürlich durch Korrektur beider Faktoren möglich. Was den Energiestoffwechsel betrifft, so findet bei der Ischämie des Myokards eine Umstellung vom Krebszyklus auf die anaerobe Glykolyse statt, wobei aus Pyruvat Laktat entsteht, was den Laktatüberschuß im Koronarsinusblut bei Ischämie erklärt. Statt 36 Mol ATP pro Mol Glucose werden anaerob nur noch 2 Mol ATP frei. Die überschießende Produktion von sauren Metaboliten ist übrigens für den Angina-Pectoris-Schmerz verantwortlich sowie für Alterationen des Reizleitungssystems des Herzens, die zu schweren Arrhythmien führen können (18).

Während in Ruhe die Koronarperfusion auch bei relativ schwerer

Koronarsklerose der Herzarbeit bzw. dem Sauerstoffbedarf adäquat ist, wird in der Regel schon bei leichter körperlicher Arbeit der Zustand der Koronarinsuffizienz erreicht. Da wie oben erwähnt die Sauerstoffextraktion im arteriellen Myokardblut nahezu maximal ist, muß jede Zunahme des Sauerstoffbedarfes mit einer unmittelbaren adäquaten Steigerung der Koronarperfusion beantwortet werden. Diese wird durch eine sofortige Dilatation der Koronargefäße, d.h. Senkung ihres Widerstandes, erreicht. Der primäre Reiz ist dabei der Abfall der Sauerstoffspannung des Gewebes.
Bei mangelhafter Steigerung der Koronarperfusion infolge fixierten Widerstandes der Gefäße (Koronarsklerose) läßt sich folgende ischämische Reaktion nachweisen: Die Umstellung auf die anaerobe Energiegewinnung kann den Energiebedarf nicht mehr decken - die Kontraktionskraft wird weitgehend reduziert, wenn nicht völlig aufgehoben (was sich radiologisch in einer Akinesie bzw. Dyskinesie des betroffenen Bezirkes äußert) und führt über die Zunahme des enddiastolischen Druckes zu einer weiteren Verschlechterung der Durchblutungssituation bis hin zum Kammerflimmern.
Eine solche Bilanzstörung hat ihre Ursache am häufigsten in einer pathologischen Stenosierung der Koronargefäße.

Quantitativ ist an erster Stelle die Stenosierung des Koronarsystems durch die Koronarsklerose zu nennen (3). Häufig findet sich diese beim Hypertoniker, bei dem allgemein die abnorme Druckbelastung des arteriellen Systems die Entwicklung einer Arteriosklerose fördert. So ist es nicht verwunderlich, daß Hypertoniker besonders häufig von Koronarsklerose befallen und durch diese Krankheit an erster Stelle zu Angina pectoris-Anfällen disponiert sind.

Nicht selten sind es auch myokardiale Faktoren, wie beispielsweise erhöhter myokardialer Druck und die Verkürzung der koronar - wirksamen Diastole, die zu einer relativen Stenosierung des Koronarsystems führen.
Letzteres kommt vor allem bei Erhöhung der Pulsfrequenz zustande und ist insofern besonders ungünstig, da der Anstieg des Sauerstoffverbrauches nicht nur der Anzahl der zusätzlichen Kontraktionen pro Minute proportional erhöht wird, sondern sich zusätzlich durch die relative Verlängerung der Systole eine Erhöhung

des koronaren Widerstandes ergibt (30). Hier wären alle Formen der psychischen, organischen und medikamentösen Sympathikusstimulierung zu nennen, die alle bei fortgeschrittener Koronarsklerose im Angina pectoris-Anfall münden.

Auch extramyokardiale Faktoren (z.B. Anämie, Schock) sowie alle Formen der Kombination von Koronarsklerosen, erhöhtem intramyokardialem Druck und erhöhter Frequenz kommen als Ursache der Koronarinsuffizienz in Frage.

3. Pathologie der Koronarsklerose

Dem Pathologen zeigt sich die Koronarsklerose in degenerativen Veränderungen der Intima und Media der Koronararterien (stenosierende und obliterierende Koronarsklerose), die in ihrer Folge zu pathologisch-anatomischen Veränderungen des Myokards in Form einer diffusen interstitiellen Fibrose, herdförmiger tropfiger Verfettung und disseminierten Nekrosen und Schwielen führen. Das Ende dieses degenerativen Gefäßprozesses sind der akute Verschluß vorwiegend der größeren Koronaräste (Infarkt, absolute Koronarinsuffizienz), sowie bei einer zunehmenden Myokardfibrose das Auftreten einer Koronarinsuffizienz.

4. Pharmakotherapie der ischämischen Kardiopathien

Eine kausale Pharmakotherapie der zur Entwicklung einer zu Versorgungsstörungen des Myokards führenden pathologischen Prozesse ist erst in Ansätzen zu sehen. Deshalb geht es hier mehr um die spezifische Pharmakotherapie zur Prophylaxe und Beseitigung des akuten unter physischer oder emotionaler Belastung auftretenden Mißverhältnisses zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im Myokard. Neben Nitro-Präparaten, Ca^{++}-Antagonisten, -Rezeptorenblockern und Phosphodiesterasehemmern können als prophylaktische Maßnahme Koronardilatatoren wirksam eingesetzt werden, um einen zu erwartenden Infarktbezirk möglichst klein zu halten. Diese Frage untersuchten Vineberg et al. (41) erstmals 1962 am

Hund. Mit einem Ameroidconstrictor erzeugten sie an beiden Hauptästen der linken Kranzarterie eine langsam zunehmende Stenose. Ein Teil der Tiere erhielt gleichzeitig über einen längeren Zeitraum dreimal täglich Dipyridamol*. Von diesen überlebten 50% diesen Eingriff länger als drei Monate während 85% der unbehandelten Kontrollgruppe starben. Angiographisch könnte nachgewiesen werden, daß bei den behandelten, überlebenden Hunden die Vaskularisierung erheblich stärker ausgebildet war als bei den unbehandelten. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Durwish und Sporbeck (4; 34) bei Versuchen an Hunden, die 4 bzw. 8 Wochen lang mit 2 x 6 mg bzw. 2 x 12 mg Oxyfedrin** pro kg und Tag behandelt wurden. Hierbei überprüften sie angiographisch, ob es nach akutem Verschluß des ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie radiographisch zu einer retrograden Füllung der verschlossenen Arterie gekommen war. Bei 17 der 21 vorbehandelten Tiere (ca. 80,9%) konnten funktionstüchtige Anastomosen nachgewiesen werden, wohingegen diese bei nur 7 der 29 Hunde einer Kontrollgruppe (ca. 24,1%) festzustellen waren.

Hahn und Mitarbeiter (10) erzeugten bei 18 nicht vorbehandelten Hunden eine akute, partielle Myokardischämie und überprüften mit Hilfe der Angiographie und von Wärmeleitsonden die Durchblutung im intra- und extramyokardialen Bereich des Myokards. Nach Oxyfedrin wurde die Durchblutung im Ischämiebezirk zu 75% des Ausfallwertes wiederhergestellt, wenn ein Seitenast des ramus interventricularis anterior okkludiert war und zu 30% des Ausfallswertes, wenn der Hauptast unterbunden war. Es handelte sich hierbei zwar nicht um eine chronische Stenosierung der Kranzgefäße, wie sie bei der Koronarsklerose zu finden ist, aber es ist anzunehmen, daß die kollaterale Versorgung durch Dilatatoren unterstützt wird, selbst wenn sie unmittelbar nach dem Verschluß appliziert werden.

An dieser Stelle ist zu bemerken, daß unter anderen auch P. Kühn, E. Ogris-Kautek und H. Güzeloglu (19) feststellten, daß Oxyfedrin

---

* Persantin^{R}: Dr. Karl Thomae GmbH; Biberach/Riß

**ildamen^{R} ((1-omega-(beta-hydroxy-alpha-methyl-phenäthyl-amino)-3-methoxy-propiophenon • Hcl))
Chemiewerk Homburg AG, Frankfurt/M.

neben der vermehrten Koronardurchblutung und trotz erhöhter Kontraktionskraft des Myokards die Sauerstoffextraktion aus dem Koronarblut relativ reduzierte.

Neben der Durchblutungszunahme bewirkte Oxyfedrin in klinischen Untersuchungen eine erhebliche Zunahme der myokardialen Kontraktilität (35) und des Herzminutenvolumens, sowie eine Senkung des koronararteriellen und peripheren Gefäßwiderstandes und eine Abnahme des linksventrikulären enddiastolischen Druckes(LVEDP) (13).
Elektrophysiologisch betrachtet besitzt Oxyfedrin einen lokalanaesthetischen und membranstabilisierenden Effekt, der sich im isolierten Säugetiermyokard bei einem therapeutischen Spiegel von etwa 2 mg/kg in einer leichten Verkürzung der Aktionspotentialdauer und einer geringen Verminderung der maximalen Anstiegssteilheit des Aktionspotentials (dv/dt) äußert (16).
Ouabain-induzierte Arrhythmien bei anaesthetisierten Hunden konnten durch intravenöse Injektion von 0,5 mg/kg Oxyfedrin zum Sinusrhythmus zurückgeführt werden (27).
ST-Veränderungen im EKG bilden sich unter der Therapie mit Oxyfedrin gelegentlich zurück (27).
Außerdem fanden Homburger und Antoni eine komplette restitutive Wirkung der Erregungsfortleitung durch Oxyfedrin beim kaliumgelähmten Myokard und bei reserpinisierten Versuchstieren (16).
Die mechanischen und metabolischen Effekte von Oxyfedrin auf das Myokard sind Folge einer substanzeigenen, direkten Erregung adrenerger β-Rezeptoren und werden wahrscheinlich durch cAMP übermittelt (20).
Im Gegensatz zu Isoprenalin, Adrenalin und Noradrenalin hemmt Oxyfedrin den Abbau von zyklischem 3',5'-Adenosinmonophosphat. Die Hemmung der cAMP-Phosphodiesterase dürfte die Ursache der koronarerweiternden Wirkung sein (21).
Allerdings weist Oxyfedrin trotz katecholaminähnlichem Inotropieeffekt keine Parallele zu Adrenalin und Noradrenalin in bezug auf die hohe Steigerung des Sauerstoffverbrauches und die Konzentrationsabnahme energiereicher Phosphate bei Zunahme der Inotropie auf (17).
In vielen Fällen tritt beim akuten Anfallsgeschehen im Verlauf einer chronischen Herzinsuffizienz eine Belastungsinsuffizienz als Folge der Herabsetzung der Kontraktilität in den hypoxischen

Myokardbezirken auf, deren Auswirkungen auf die extravasale Komponente des Koronarwiderstandes wesentlich zur Verschärfung der kritischen Durchblutungssituation beiträgt und so bis heute eine Indikation für die Digitalisapplikation gegeben war.

Die Digitalisglykoside sind seit Witherings Bericht im Jahre 1785 noch immer die wichtigsten Mittel in der Behandlung der Herzinsuffizienz. Ihre therapeutische Wirksamkeit beruht im wesentlichen auf zwei Eigenschaften:
Erstens verstärkt Digitalis die Kontraktionskraft des Herzens (positiv inotrop), unabhängig von Katecholaminwirkung und -vermittlung. Greeff(6) zeigte, daß die Herzglykoside mittels Hemmung der Membran-ATPase und der damit verbundenen Erhöhung des Ca^{++}-Spiegels die erhöhte Kontraktilität des Myokards bewirken.
Die zweite Eigenschaft ist die negative chronotrope Wirkung der Glykoside (vgl. das Verschwinden der insuffizienzbedingten Sinustachykardie) (1).
Zwar erhöhen therapeutische Glykosiddosen die Erregbarkeit des Myokards durch Verschiebung des Na^{+}-K^{+}-Gleichgewichtes und Verlangsamung der Sinusfrequenz, verlangsamen allerdings die Überleitung, wobei eventuell zentrale vagale Einflüsse eine Rolle spielen können. Diese Eigenschaften machen eine eventuelle Verstärkung der ektopischen Reizbildung und eine mögliche Blockierung der Überleitung bis hin zum totalen AV-Block verständlich. Bei Hypoxie des Herzmuskels zeigt sich bei Glykosidgabe eine Tendenz zu ektopen Schlägen, da die effektive Refraktärzeit in diesem Fall reduziert ist und auf diese Art die Automatie der myokardeigenen Erregung gefördert wird (32).
Elektrophysiologisch zeigen sich bei Digitalisgabe oft Störungen der Repolarisation mit den entsprechenden Alterationen der ST-Strecke, denen allerdings kaum Bedeutung beigemessen wird. Das therapeutische Ziel einer Glykosidmedikation ist in den allermeisten Fällen eine Verbesserung der myokardialen Kontraktilität und Hämodynamik. Diese äußern sich in einer Zunahme der maximalen ventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt max) und der Zunahme des Herzminutenvolumens durch Zunahme des Schlagvolumens trotz Frequenzabnahme. Unter anderm erwartet man bei der Digitalisierung von Patienten mit einer Angina pectoris, daß insbesondere bei vergrößerten Herzen eine Verkleinerung der Herzgröße und

der Wandspannung des Ventrikels erfolgt, da wie bereits erwähnt, die Wandspannung neben der Kontraktionsgeschwindigkeit und der Herzfrequenz eine der Determinanten des myokardialen Sauerstoffverbrauches ist.

Bewegt durch die empirische Erkenntnis einiger Ärzte, daß Oxyfedrin in Kombination mit Digitalispräparaten von den Patienten subjektiv besser vertragen werde, wird seit einiger Zeit in vorwiegend klinischen wissenschaftlichen Studien versucht, die Wirkung dieser Kombination zu erforschen.
In dieser Arbeit stellt sich nun die Frage, wie sich die Wirkung von Oxyfedrin zu derjenigen des Digoxin und deren Kombination in bezug auf den Kreislauf und die Durchblutung des normalen und partiell-ischämischen Myokards sowie auf mögliche korrespondierende ST-Veränderungen im EKG verhalten.

B. VERSUCHE

1. Methode

Die Versuche wurden an 13 primär klinisch herzgesunden Hunden durchgeführt. Das Gewicht der Tiere lag zwischen 10 kg und 16,5 kg.
Zur Messung der lokalen intramuralen Strömungsverhältnisse im Versorgungsbezirk des okkludierten ramus interventricularis anterior der arteria coronaria sinistra und im nicht betroffenen Versorgungsbezirk einer ihrer Seitenäste dienten Wärmeleitsonden nach Hensel (15) in einer epicardialen Tiefe von ca. 2 mm . Kennzeichen der Wärmeleitsonden ist es, exakte semiquantitative Angaben über Durchblutungsveränderungen in kleinen definierten Bezirken zu ermöglichen. Die Registrierung der Meßwerte der beiden verwendeten Sonden erfolgte mit einem Fluvographen (+). Gleichzeitig wurden Aortendruck, Herzfrequenz und jeweils eine EKG-Ableitung entsprechend der Standardableitung III registriert.

Der Blutdruck wurde mittels eines Katheters in der Arteria femoralis elektromanometrisch gemessen (++) und zusammen mit dem EKG, aus dem die Herzfrequenz ausgezählt wurde, mittels eines Direktschreibers aufgezeichnet (+++).

\+ Hartmann und Braun AG, Frankfurt/Main
++ Druckmesskammer Z 103/67, Fritz Schwarzer GmbH, München
+++ PEE 12 Fritz Schwarzer GmbH, München

2. Versuchsablauf

Nachdem die Hunde mit ca. 0,1 mg/kg Combelen^{R} (+) i.m. sediert worden waren, konnte nach etwa 15 bis 20 Minuten die Narkose mit einer i.v.-Injektion von 25 bis 30 mg/kg Nembutal^{R} (++) in eine Vene der Vorderpfote eingeleitet werden. Nach eingetretener Narkosewirkung konnte unter künstlicher Beatmung (+++) im vierten ICR thorakotomiert werden; anschließend konnte das Herz freigelegt und das eröffnete Perikard an den Schnitträndern des Thorax fixiert werden. Nach Freipräparierung des ramus interventricularis anterior der art. coronaria sinistra im mittleren Bereich oberhalb der letzten Gabelung wurde um das Gefäß ein Faden geschlungen, dessen Enden in einem dünnen Katheter durch die Thoraxwand geführt wurden und bei geschlossenem Thorax durch Anziehen eine Okklusion des beschriebenen Gefäßes gestatteten.
Danach wurden durch eine weitere Öffnung im Thorax die beiden Wärmeleitsonden eingeführt und ihre Implantation ins Myokard vorgenommen, wobei Sonde 1 innerhalb der Gabelung und Sonde 2 im Versorgungsbereich des ramus circumflexus implantiert wurden.
Nach schichtweisem Verschluß des Thorax atmeten die Tiere spontan.
Nach der Einführung des Katheters in die Arteria fem. zur Druckmessung und eines zweiten in die Vena fem. zur i.v.-Injektion waren die operativen Vorbereitungen abgeschlossen.
Um die Reaktionsfähigkeit der Hunde und die Funktionsfähigkeit der Wärmeleitsonden zu überprüfen, wurden zunächst ca. 1,5 µg/kg Noradrenalin injiziert.
Sobald sich die Kreislauf- und Durchblutungswerte normalisiert hatten - ca. 6 bis 8 Minuten später - wurde der Faden angezogen und damit der ramus interventricularis anterior okkludiert. (Dies geschah bei ungeheizter Sonde, um spontane Temperaturschwankungen des Myokards bei der Auswertung berücksichtigen zu können.)
Nun wurde über eine Zeit von 60 Sekunden 0,9 mg/kg Oxyfedrin injiziert und 10 Minuten später folgte eine Digoxin-Injektion*

\+ Propiomazin, Farbenfabrik Bayer AG, Leverkusen
++ Pentobarbital, Deutsche Abbott GmbH, Frankfurt/Main
+++ Bennett Respirator PR2, Santa Monica, Cal.
* Novodigal^{R}, Beiersdorf, Hamburg

über 20 Sekunden, deren Dosis bei 5 Hunden der Versuchserie 0,025 mg/kg betrug und bei 8 Hunden 0,05 mg/kg.
15 Minuten wurden die Werte weiterhin fortlaufend registriert, anschließend 2 Stunden lang alle 5 Minuten ca. 20 Sekunden lang, wobei darauf geachtet wurde, daß die Vorschubgeschwindigkeit des Direktschreibers auch eine EKG-Auswertung erlaubte.

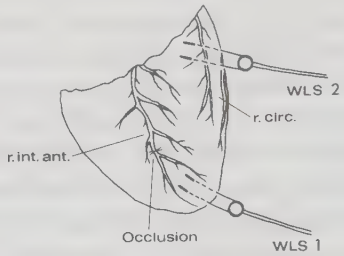

Abb.I: Lage der Wärmeleitsonden (WLS 1 und WLS 2) in einem typischen Beispiel. Die Sonde 1 befindet sich im Versorgungsbereich des später zu occludierenden Gefäßabschnittes.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe eines programmierbaren Tischrechners. Die Signifikanz wurde mit dem verkürzten t-Test errechnet und bezieht sich auf den Wert, der sich nach Stabilisierung des Occlusionseffektes ergibt.

3. Ergebnisse

Die in den vorliegenden Untersuchungen gewonnenen Meßwerte sind in den Abbildungen II und III und den dazugehörigen Tabellen zusammengefaßt.
Die unterschiedlichen "n" zu den einzelnen Versuchszeiten beruhen auf technischen Störungen (nur 10 Versuche erlaubten eine einwandfreie EKG-Auswertung) oder vorzeitigem Exitus der Hunde (3 Hunde).

Der systolische und diastolische Aortendruck verändern sich nach Okklusion nicht signifikant. Sie sinken in der 6. Minute nach Oxyfedringabe maximal um -15,91 ± 5,95 mmHg ($p < 0,05$) bzw. -19,09 ± 3,8 mmHg ($p < 0,001$).
Beide Kurven kehren nach Digoxininjektion in der 20. bzw. 40. Minute zur Ausgangslage zurück und steigen dann leicht an. In der 110. Minute nach Digoxingabe beträgt Δ ASP +9,5 ± 2,52 mmHg ($p < 0,01$) und Δ ADP +6 ± 3,14 mmHg ($p > 0,05$: n.s.).
Der Anstieg von 74,57 mmHg ASP in der 6. Minute nach Oxyfedrin auf 99,98 mmHg in der 110. Minute nach Digoxin entspricht ca. 28% des Ausgangswertes.

Die Herzfrequenz nimmt von einem mittleren Ausgangswert von 151,9 ± 7,6 Schlägen pro Minute nach einem nicht signifikanten Abfall von -5,38 ± 3,54 ($p > 0,05$) Schlägen/min bei Okklusion nach Oxyfedrininjektion rasch bis zu einem maximalen Anstieg von 41,7 ± 7,86 ($p < 0,01$) Schlägen/min (26, %) in der 8. Minute nach Oxyfedrin auf 187,46 Schläge/min zu und sinkt nach der Digoxininjektion kontinuierlich bis auf einen Wert von 162,94 Schläge/min (11,25%) in der 120. Minute nach Digoxin ab, bleibt jedoch über die gesamte Meßdauer im signifikant erhöhten Bereich ($p < 0,01$).

Die ST-Strecke im EKG zeigt die zu erwartende Alteration nach Okklusion und sinkt im Mittel um 19,1 ± 4,7 % ($p<o,o2$). Nach Oxyfedrininjektion läßt sie eine weitere Senkung in bezug auf den Okklusionswert von maximal 5,9 ± 3,7 % ($p>o,o5$) erkennen. Sie kehrt nach Digoxinapplikation nicht nur zum Okklusionswert zurück, sondern läßt darüber hinaus eine Tendenz zur weiteren Abnahme der ST-Streckensenkung erkennen, die jedoch nicht signifikant ist in bezug auf den Ausgangswert. Sehr wohl signifikant nimmt die ST-Streckensenkung allerdings von der 5. Minute nach Oxyfedrin zur 5o., 6o., 7o. und 8o. Minute nach Digoxin um maximal 11,8 % ($p<o,o5$) ab; ebenso signifikant auch von der 6. Minute nach Oxyfedrin zur 5o., 6o., 7o. und 8o. Minute nach Digoxin.

Die Durchblutung im normaldurchbluteten Myokard nimmt nach Okklusion des ramus interventricularis anterior der arteria coronaria sinistra geringfügig, jedoch nicht signifikant ab, vermutlich als Folge der leichten Senkung des Aortendruckes.

Sie nimmt nach Oxyfedrininjektion rasch zu und erreicht in der 4. Minute eine maximale Zunahme von $+0{,}3887 \pm 0{,}0856 \cdot 10^{-4}$ cal $\cdot$ $cm^{-1} \cdot s^{-1} \cdot {}^{o}C^{-1}$ ($p < 0{,}001$). Nach einer schwachen nicht signifikanten Abnahme im Verlauf der restlichen 6 Minuten nach Oxyfedrininjektion bewirkt die Gabe von Digoxin eine Konstanthaltung der Perfusion in den folgenden 10 Minuten und sinkt von der 20. bis zur 110. Minute nur geringfügig, nicht signifikant, ab auf einen $\Delta\lambda$-Wert von $0{,}279 \pm 0{,}0788 \cdot 10^{-4} \cdot$ cal $\cdot$ $cm^{-1} \cdot s^{-1} x {}^{o}C^{-1}$ ($p < 0{,}01$). Die Durchblutung bleibt in diesem Myokardbezirk in bezug auf den Ausgangswert während der gesamten Versuchszeit deutlich erhöht mit einer Mindestsignifikanz von $p < 0{,}01$.
Nach Okklusion nimmt die Perfusion im ischämischen Bereich mit der zu erwartenden Deutlichkeit von $-0{,}7405 \pm 0{,}1769 \cdot 10^{-4} \cdot$ cal $\cdot$ $cm^{-1} \cdot s^{-1} \cdot {}^{o}C^{-1}$ ($p < 0{,}01$) ab. Nach der Oxyfedrininjektion zeigt sich insgesamt über alle Versuche gemittelt eine schwache nicht signifikante Abnahme, so daß es angezeigt schien, die Auswertung der Versuche mit positiver und negativer Abweichung nach Oxyfedrininjektion getrennt zu behandeln. Diese Aufschlüsselung ergab für die Versuche mit Durchblutungszunahme nach Oxyfedrin zwar auch keine genügende Signifikanz, sehr wohl allerdings für die Versuche mit Durchblutungsabnahme mit einem $p < 0{,}05$ bis $< 0{,}01$.

Nach der Digoxininjektion zeigte sich nun eine sehr deutliche Abnahme der Perfusion, und zwar sowohl bei den Versuchen mit vorheriger Zunahme wie auch bei denjenigen mit Abnahme nach Oxyfedrininjektion, so daß in der 120. Minute der $\Delta\lambda$-Wert auf $-0{,}3556 \pm 0{,}0406 \cdot$ cal $\cdot$ $cm^{-1} \cdot s^{-1} \cdot {}^{o}C^{-1}$ ($p < 0{,}001$) abnahm.

Ein überschlägiger Vergleich der Durchblutungsmeßwerte im Ischämiebezirk und der Änderung der Ischämiezeichen im EKG ergab keine erkennbare Korrelation zwischen diesen Parametern.

Eine mögliche Dosisabhängigkeit der Digoxinwirkung nach vorheriger Gabe von Oxyfedrin (0,025 mg/kg und 0,05 mg/kg Digoxin) ließ sich nicht signifikant feststellen.

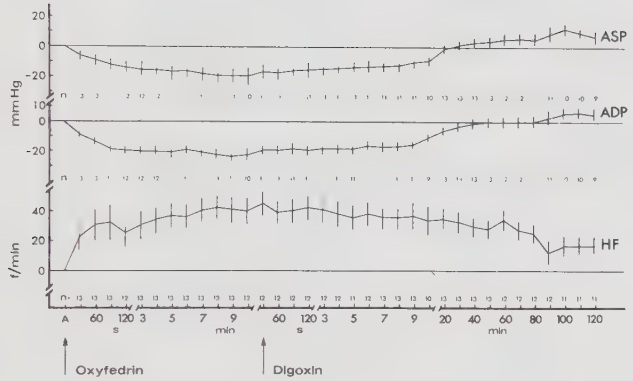

Abb. II: Mittelwerte und deren Standardabweichungen
Kurve des systolischen und diastolischen Aortendruckes
(ASP, ADP) und der Herzfrequenz (HF).

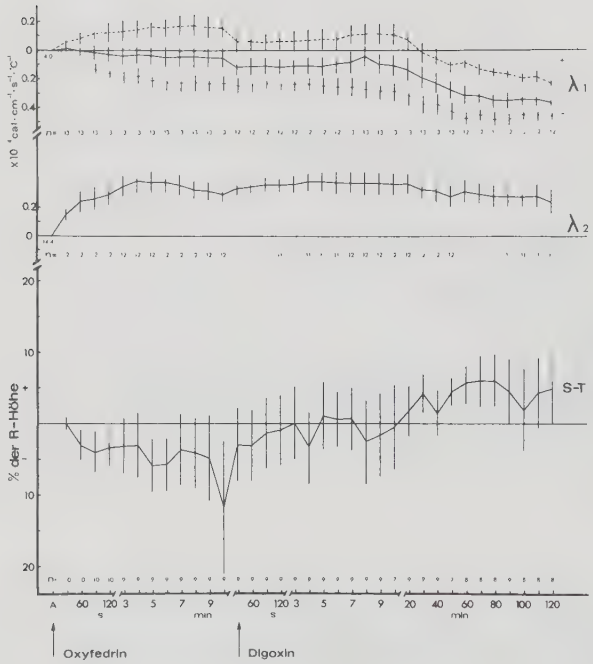

Abb. III: Mittelwerte und deren Standardabweichungen

λ_1 = Wärmeleitkurve des ischämischen Myokards, zusätzlich aufgeschlüsselt nach positiven und negativen Werten nach Oxyfedrininjektion (+ und -);

λ_2 = Wärmeleitkurve des normal durchbluteten Myokards;

S-T = Kurve der S-T-Streckenänderungen.

Tabelle 1: Meßwerte der Wärmeleitzahlen und der ST-Streckenänderungen.
Mittelwerte und deren Standardabweichungen, Zahl der Einzelwerte sowie Irrtumswahrscheinlichkeiten p (ns=nicht signifikant), bezogen auf den jeweiligen Ausgangswert (vgl. Text)(Nach Oxyfedrininjektion bezogen auf den Okklusionswert nach Stabilisierung)

	Sonde 1	neg.λ- Werte	pos.λ-Werte	Sonde 2	ST-Senkung
	$\cdot 10^{-4}$ cal $\cdot$ cm^{-1} $\cdot$ s^{-1} $\cdot$ °C^{-1}				% der R-Höhe
Ausgangswert	14,76±0,23 n=13;p<0,001	14,67±0,27 n=7;p<0,001	14,88±0,42 n=6;p<0,001	14,46±0,24 n=12;p<0,001	9±2,9 n=10;p>0,05ns
letzter Wert vor Okklusion	-0,02±0,04 n=13;p>0,05ns	-0,04±0,07 n=7;p>0,05ns	-0,01±0,03 n=6;p>0,05ns	-0,02±0,03 n=12;p>0,05ns	-1±2,7 n=10;p>0,05ns
Okklusionswert nach Stabilisierung	-0,74±0,17 n=13;p<0,01	-0,57±0,2 n=7;p>0,05ns	-0,94±0,29 n=6;p<0,05	-0,03±0,04 n=12;p>0,05ns	+19,1±4,6 n=10;p<0,02
Oxyfedrin-Inj. ca. 0,9 mg/kg					
30''	0,02±0,02 n=13;p>0,05ns	-0,02±0,01 n=7;p>0,05ns	0,06±0,03 n=6;p>0,05ns	0,16±0,05 n=12;p<0,01	/ 0±0,8 n=10;p>0,05ns
60''	-0,01±0,04 n=13;p>0,05ns	-0,08±0,06 n=7;p>0,05ns	0,08±0,04 n=6;p>0,05ns	0,24±0,07 n=12;p<0,01	3±2,1 n=10;p>0,05ns
90''	-0,02±0,04 n=13;p>0,05ns	-0,13±0,03 n=7;p<0,02	0,12±0,05 n=6;p>0,05ns	0,26±0,08 n=12;p<0,02	4,1±2,9 n=10;p>0,05ns
120''	-0,03±0,05 n=13;p>0,05ns	-0,16±0,03 n=7;p<0,01	0,13±0,07 n=6;p>0,05ns	0,29±0,08 n=12;p<0,01	3,4±2,7 n=10;p>0,05ns
3'	-0,04±0,06 n=13;p>0,05ns	-0,19±0,04 n=7;p<0,01	0,14±0,08 n=6;p>0,05ns	0,35±0,08 n=12;p<0,001	3,2±3,9 n=9;p>0,05ns
4'	-0,03±0,06 n=13;p>0,05ns	-0,18±0,06 n=7;p<0,05	0,15±0,07 n=6;p>0,05ns	0,39±0,09 n=12;p<0,001	3,1±4,4 n=9;p>0,05ns

	Sonde 1	neg.λ-Werte	pos.λ-Werte	Sonde 2	ST-Senkung
	$\cdot 10^{-4}$ cal $\cdot$ cm^{-1} $\cdot$ s^{-1} $\cdot$ ^{o}C^{-1}				% der R-Höhe
5'	-0,04±0,07 n=13;p>0,05ns	-0,21±0,06 n=7;p<0,02	0,17±0,07 n=6;p>0,05ns	0,38±0,08 n=12;p<0,001	5,9±3,7 n=9;p>0,05ns
6'	-0,05±0,07 n=13;p>0,05ns	-0,23±0,06 n=7;p<0,01	0,16±0,07 n=6;p>0,05ns	0,38±0,08 n=12;p<0,001	5,7±3,7 n=9;p>0,05ns
7'	-0,05±0,07 n=13;p>0,05ns	-0,23±0,06 n=7;p<0,01	0,17±0,07 n=6;p>0,05ns	0,36±0,07 n=12;p<0,001	3,7±5,0 n=9;p>0,05ns
8'	-0,04±0,07 n=13;p>0,05ns	-0,23±0,06 n=7;p<0,01	0,18±0,08 n=6;p>0,05ns	0,33±0,06 n=12;p<0,001	4,1±5,2 n=9;p>0,05ns
9'	-0.05±0,07 n=13;p>0,05ns	-0,23±0,05 n=7;p<0,01	0,17±0,08 n=6;p>0,05ns	0,32±0,06 n=12;p<0,001	4,9±5,9 n=9;p>0,05 ns
10'	-0,05±0,07 n=13;p>0,05ns	-0,23±0,05 n=7;p<0,01	0,15±0,07 n=6;p>0,05ns	0,29±0,26 n=12;p<0,001	11,8±9,4 n=9;p>0,05ns
Digoxin-Inj. ca. 0,025/0,05mg/kg					
30''	-0,12±0,08 n=12;p>0,05ns	-0,25±0,06 n=7;p<0,01	0,06±0,07 n=5;p>0,05ns	0,34±0,05 n=11;p<0,001	3,0±5,1 n=9;p>0,05ns
60''	-0,11±0,06 n=12;p>0,05ns	-0,24±0,06 n=7;p<0,01	0,07±0,06 n=5;p>0,05ns	0,35±0,05 n=11;p<0,001	3,2±5,0 n=9;p>0,05ns
90''	-0,11±0,06 n=12;p>0,05ns	-0,23±0,05 n=7;p<0,01	0,06±0,06 n=5;p>0,05ns	0,36±0,05 n=11;p<0,001	1,4±5,0 n=9;p>0,05ns

	Sonde 1	neg.λ-Werte	pos.λ-Werte	Sonde 2	ST-Senkung
	$\cdot 10^{-4}$ cal $\cdot$ cm^{-1} $\cdot$ s^{-1} $\cdot$ ^{o}C^{-1}				% der R-Höhe
120''	0,11±0,01 n=12;p>0,05ns	-0,24±0,04 n=7;p<0,01	0,07±0,06 n=5;p>0,05ns	0,36±0,05 n=11;p<0,001	1,0±5,0 n=9;p>0,05ns
3'	0,11±0,06 n=12;p>0,05ns	-0,24±0,05 n=7;p<0,01	0,07±0,07 n=5;p>0,05ns	0,36±0,06 n=11;p<0,001	0±4,0 n=9;p>0,05ns
4'	0,11±0,06 n=12;p>0,05ns	-0,23±0,06 n=7;p<0,01	0,07±0,07 n=5;p>0,05ns	0,38±0,07 n=11;p<0,001	3,3±4,0 n=9;p>0,05ns
5'	-0,11±0,07 n=12;p>0,05ns	-0,25±0,6 n=7;p<0,01	0,08±0,07 n=5;p>0,05ns	0,39±0,07 n=11;p<0,001	-1,0±4,7 n=9;p>0,05ns
6'	-0,09±0,07 n=12;p>0,05ns	-0,25±0,06 n=7;p<0,01	0,08±0,07 n=5;p>0,05ns	0,38±0,08 n=11;p<0,001	-0,5±3,8 n=9;p>0,05ns
7'	-0,09±0,07 n=13;p>0,05ns	-0,25±0,06 n=7;p<0,01	0,11±0,07 n=6;p>0,05ns	0,37±0,08 n=12;p<0,001	-0,6±4,4 n=9;p>0,05ns
8'	-0,04±0,08 n=13;p>0,05ns	-0,27±0,6 n=7;p<0,01	0,11±0,07 n=6;p>0,05ns	0,37±0,08 n=12;p<0,001	2,6±5,9 n=9;p>0,05ns
9'	-0,1±0,07 n=13;p>0,05ns	-0,28±0,07 n=7;p<0,01	0,11±0,07 n=6;p>0,05ns	0,37±0,08 n=12;p<0,001	1,7±5,8 n=9;p>0,05ns
10'	-0,1 ±0,08 n=13;p>0,05ns	-0,29±0,07 n=7;p<0,01	0,11±0,07 n=6;p>0,05ns	0,36±0,8 n=12;p<0,01	0,6±5,9 n=7;p>0,05ns
20'	-0,14±0,08 n=13;p>0,05ns	-0,31±0,07 n=7;p<0,01	0,07±0,08 n=6;p>0,05ns	0,37±0,07 n=12;p<0,001	-1,6±3,5 n=9;p>0,05ns

	Sonde 1	neg.λ-Werte	pos.λ-Werte	Sonde 2	ST-Senkung
	$\cdot 10^{-4}$ cal $\cdot$ cm^{-1} $\cdot$ s^{-1} $\cdot$ ^{o}C^{-1}				% der R-Höhe
30'	-0,02±0,07 n=13;p<0,05	-0,38±0,07 n=7;p<0,01	-0,02±0,7 n=6;p>0,05ns	0,32±0,07 n=12;p<0,001	-4,1±2,8 n=9;p>o,o5ns
40'	-0,23±0,07 n=13;p>0,05ns	-0,38±0,08 n=7;p<0,01	-0,6±0,07 n=6;p>0,05ns	0,32±0,08 n=12;p<0,01	-1,4±3,2 n=9;p>o,o5ns
50'	-0,28±0,06 n=13;p<0,001	-0,43±0,06 n=7;p<0,001	-0,1 ±0,06 n=6;p>0,05ns	0,28±0,08 n=12;p<0,01	-4,4±1,9 n=9;p>o,o5ns
60'	-0,31±0,06 n=12;p<0,001	-0,48±0,05 n=7;p<0,001	-0,08±0,04 n=5;p>0,05ns	0,32±0,08 n=11;p<0,01	-5,6±2,9 n=8;p>o,o5ns
70'	-0,32±0,05 n=12;p<0,001	-0,45±0,05 n= ;p<0,001	-0,14±0,04 n=5;p<0,05	0,3 ±0,07 n=11;p<0,01	-5,9±3,6 n=8;p>o,o5ns
80'	-0,35±0,06 n=12;p<0,001	-0,49±0,05 n=7;p<0,001	-0,16±0,03 n=5;p<0,01	0,28±0,08 n=11;p<0,01	-5,9±3,7 n=8;p>o,o5ns
90'	-0,35±0,05 n=12;p<0,001	-0,49±0,04 n=7;p<0,001	-0,16±0,04 n=5;p<0,02	0,28±0,08 n=11;p<0,01	-4,4±4,5 n=9;p>o,o5ns
100'	-0,34±0,05 n=12;p<0,001	-0,45±0,04 n=7;p<0,001	-0,2 ±0,02 n=5;p<0,001	0,28±0,08 n=11;p<0,01	-1,8±5,8 n=8;p>o,o5ns
110'	-0,34±0,05 n=12;p<0,001	-0,46±0,04 n=7;p<0,001	-0,18±0,04 n=5;p<0,01	0,28±0,08 n=11;p<0,01	-4,2±4,9 n=8;p>o,o5ns
120'	-0,37±0,04 n=12;p<0,001	-0,46±0,04 n=7;p<0,001	-0,23±0,16 n=5;p<0,001	0,24±0,08 n=11;p<0,02	-4,9±5,o n=8;p>o,o5ns

Tabelle 2: Mittelwerte und deren Standardabweichungen des systolischen und diastolischen Aortendruckes und der Herzfrequenz

	A S P mmHg	A D P mmHg	Herzfrequenz f/min
Ausgangswert	95,77±5,31 n=13;	63,3±4,29 n=13;	151,9±7,6 n=13;
letzter Wert vor Okklusion	- 3,08±2,23 n=13;p>0,05ns	- 1,92±1,75 n=13;p>0,05ns	-0,77±2,27 n=13;p>0,05ns
Okklusionswert nach Stabilisierung	- 2,31± 1,84 n=13;p>0,05ns	- 2,69±1,46 n=13;p>0,05ns	-5,38±3,54 n=13;p>0,05ns
Oxyfedrin-Inj. ca. 0,9 mg/kg			
30''	- 6,15±3,45 n=13;p>0,05ns	- 9,23±2,18 n=13;p<0,01	+22,46±8,63 n=13;p<0,02
60''	- 9,23±3,44 n=13;p<0,02	-13,46±2,56 n=13;p<0,001	+31,08±9,98 n=13;p<0,01
90''	-12,47±4,23 n=11;p<0,02	-18,64±2,87 n=11;p<0,001	+32,62±11,28 n=13;p<0,02
120''	-14,17±4,07 n=12;p<0,01	-19,58±2,64 n=12;p<0,001	+25,5±9,59 n=12;p<0,05
3'	-15,42±4,67 n=12;p<0,01	-20 ± 3,02 n=12;p<0,001	+30,62±8,87 n=13;p<0,01
4'	-15,42±5,13 n=12;p<0,02	-20 ± 3,64 n=12;p<0,001	+34,54±9,38 n=13;p<0,01
5'	-16,36±5,99 n=11;p<0,05	-20,45±4,07 n=11;p<0,001	+36,92±9,45 n=13;p<0,01
6'	-15,91±5,95 n=11;p<0,05	-19,09±3,8 n=11;p<0,001	+36,15±8,03 n=13;p<0,001
7'	-18,18±5,61 n=11;p<0,01	-20,91±3,92 n=11;p<0,001	+40,46±8,17 n=13;p<0,001
8'	-19,55±5,5 n=11;p<0,01	-22,73±3,72 n=11;p<0,001	+41,69±7,86 n=13;p<0,001
9'	-19,55±5,37 n=11;p<0,01	-23,64±3,64 n=11;p<0,001	+40,77±8,13 n=13;p<0,001
10'	-19,5±6,08 n=10;p<0,01	-22,5±3,96 n=10;p<0,001	+39,17±8,51 n=12;p<0,001

	A S P mmHg	A D P mmHg	Herzfrequenz f/min
Digoxin-Inj. o,o25-o,o5mg/kg			
30''	-16,82±4,73 n=11;p<0,01	-19,55±3,27 n=11;p<0,001	+45 ±8,27 n=12;p<0,001
60''	-17,27±4,83 n=11;p<0,01	-19,55±3,27 n=11;p<0,001	+39 ±7,87 n=12;p<0,001
90''	-15,91±4,25 n=11;p<0,01	-18,64±3,51 n=11;p<0,001	+40 ±7,65 n=12;p<0,001
120''	-15,45±4,74 n=11;p<0,01	-19,55±3,27 n=11;p<0,001	+42 ±7,85 n=12;p<0,001
3'	-15 ±4,37 n=11;p<0,01	-18,64±3,31 n=11;p<0,001	+40,5 ±8,8 n=12;p<0,001
4'	-14,55±3,9 n=11;p<0,01	-18,64±3,02 n=11;p<0,001	+38 ±8,37 n=12;p<0,001
5'	-13,64±4,05 n=11;p<0,01	-18,64±3,17 n=11;p<0,001	+35,45±7,99 n=11;p<0,01
6'	-13,18±3,95 n=11;p<0,01	-16,82±3,25 n=11;p<0,001	+37,67±8,06 n=13;p<0,001
7'	-13,19±3,77 n=11;p<0,01	-17,27±3,12 n=11;p<0,001	+35,69±7,69 n=13;p<0,001
8'	-12,73±3,89 n=11;p<0,01	-16,82±2,96 n=11;p<0,001	+35,69±8,06 n=13;p<0,001
9'	-10,91±4,04 n=11;p<0,05	-15,91±3,0 n=11;p<0,001	+36,62±8,72 n=13;p<0,01
10'	- 9,5±3,11 n=10;p<0,02	-11,11±2,74 n= 9;p<0,01	+33,4 ±9,55 n=10;p<0,01
20'	- 1,54±3,17 n=13;p>0,05ns	- 6,54±2,43 n=13;p<0,02	+34,31±7,09 n=13;p<0,001
30'	+ 1,15±2,95 n=13;p>0,05ns	- 3,46±2,85 n=13;p>0,05ns	+32,46±7,03 n=13;p<0,001
40'	+ 3,08±3,08 n=13;p>0,05ns	- 1,54±3,17 n=13;p>0,05ns	+29,69±6,46 n=13;p<0,001

	A S P mmHg	A D P mmHg	Herzfrequenz f/min
50'	+ 3,46±3,07 n=13;p>0,05ns	- 0,77±2,93 n=13;p>0,05ns	+27,85±6,05 n=13;p<0,001
60'	+ 5,0 ±3,43 n=12;p>0,05ns	- 0,83±3,19 n=12;p>0,05ns	+34 ±6,98 n=12;p<0,001
70'	+ 5,42±3,45 n=12;p>0,05ns	- 0,42±3,51 n=12;p>0,05ns	+27,17±6,11 n=12;p<0,001
80'	+ 4,55±3,78 n=11;p>0,05ns	0 ±3,44 n=11;p>0,05ns	+25,17±6,17 n=12;p<0,01
90'	+ 8,18±4,68 n=11;p>0,05ns	+ 2,73±4,34 n=11;p>0,05ns	+12,17±7,67 n=12;p>0,05ns
100'	+12 ±3,35 n=10;p<0,01	+ 5,5±3,76 n=10;p>0,05ns	+16,73±6,34 n=11;p<0,05
110'	+ 9,5±2,52 n=10;p<0,01	+ 6 ±3,14 n=10;p>0,05ns	+16,55±5,74 n=11;p<0,02
120'	+ 6,67±3,73 n= 9;p>0,05ns	+ 5 ±3,44 n= 9;p>0,05ns	+17,09±5,54 n=11;p<0,02

C. DISKUSSION

Zum besseren Verständnis sollen die beschriebenen Veränderungen der Meßwerte noch einmal kurz zusammengefaßt werden:

1. Hämodynamisch war der Abfall von ASP und ADP nach Oxyfedrin- und deren Zunahme nach zusätzlicher Digoxininjektion bemerkenswert.
2. In elektrophysiologischer Hinsicht fiel die deutliche Zunahme der Schlagfrequenz nach Oxyfedrin und ihr kontinuierliches Absinken nach zusätzlicher Medikation von Digoxin auf sowie eine schwache Tendenz zur Abnahme der ST-Streckensenkung nach Digoxininjektion.

3a. Im nichtischämischen Myokardbezirk ließ sich nach Oxyfedrininjektion eine deutliche Zunahme der Durchblutung feststellen, die unter Digoxin nur schwach abnahm.

3b. **Im ischämischen Myokardbezirk in ca. 2mm Tiefe war unter Oxyfedrin im Mittel eine schwache Abnahme und nach zusätzlicher Digoxininjektion eine starke Abnahme der Durchblutung nachweisbar.**

Der Abfall des diastolischen und systolischen Aortendruckes ist der Ausdruck einer Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes unter Oxyfedrinapplikation. Dieses Ergebnis stimmt daher überein mit früheren Studien (9; 43; 2; 29). Es entspricht außerdem dem Wirkungsmechanismus von Oxyfedrin als mild beta-mimetisch-wirkendes Pharmakon.

Das Herz reagiert auf diesen Blutdruckabfall mit einem erhöhten Herzminutenvolumen und steigert dabei die Schlagfrequenz.

Der Abfall des Blutdruckes in der Aorta hat beim Hund allerdings einen negativen Einfluß auf die Koronardurchblutung im ischämischen Bereich. Denn sinkt der diastolische Aortendruck unter einen koronarwirksamen Wert von 70 mmHg (36), nimmt die Durchblutung druckpassiv ab; ebenso ungünstig wirkt theoretisch die Erhöhung der Schlagfrequenz (vgl. Einleitung).

Ob diese unerwünschten Nebenwirkungen auch beim Menschen auftreten, wird noch diskutiert. Während Kühn und Mitarbeiter (19) in klinischen Untersuchungen bezüglich der Oxyfedrinwirkung ebenfalls eine Frequenzzunahme von maximal 14% beobachteten, hatte Sternitzke (36; 37) in seinen Versuchen keine vergleichbaren Befunde.

Ebenso wie in den Untersuchungen von Sadek (29) wurde auch bei den Versuchen zu dieser Arbeit eine deutliche Frequenzzunahme mit gleichzeitiger Aortendruckabnahme und deren Auswirkungen auf die koronare Durchblutung im ischämischen Myokard festgestellt.
So wird die vergleichsweise schwache Zunahme der epikardialen Durchblutung im Ischämiebezirk bei der Hälfte der Versuche und die signifikante Abnahme bei der anderen Hälfte der Versuche nach Oxyfedrinapplikation verständlich. Denn gerade im Ischämiebereich ist eine relativ hohe 'vis-a-tergo' zur retrograden Füllung der Blutgefäße über Kollateralgefäße erforderlich. Im endokardnahen Ischämiebezirk wird dagegen regelmäßig eine ausgeprägte Zunahme der Durchblutung nach Oxyfedrinapplikation beobachtet, die vermutlich auch durch die Senkung des LVEDP begünstigt ist (8a).

Inwieweit die Dosierung von Oxyfedrin die relativ schwache Zunahme der Durchblutung begünstigte, kann hier nicht abgeschätzt werden. Während Stroman und Hempel (38) eine bereits deutliche Erhöhung des Koronarflusses mit einer Oxyfedrindosis von nur 0,2mg/kg erzielten und Szekeres und Mitarbeiter (39) eine Dosis von 0,3 mg/kg als optimal den Koronarfluß steigernd angaben, wurde eine Dosierung von Oxyfedrin mit 0,9 mg/kg in den Versuchen dieser Arbeit nach den Angaben von Hahn et al. (10) gewählt,die in ihrer Studie hinsichtlich der Dosiswirkungsbeziehung von Oxyfedrin eine optimal-koronarwirksame Dosis von 0,9 mg/kg beim Hund angegeben haben.
Die Differenz bezüglich des Koronarflusses zu den Ergebnissen von Stroman und Hempel (38) ist sicherlich methodisch bedingt da ein Herz das durch eine Barbituratüberdosis geschädigt wurde, mit einiger Wahrscheinlichkeit andere hämodynamische Voraussetzungen schafft, als die akute Okklusion eines Herzkranzgefäßes.
Günstigere Voraussetzungen für die Manifestation einer Durchblutungszunahme durch Koronardilatation waren natürlich im nichtischämischen Myokardbezirk zu erwarten, so daß die Oxyfedrininjektion hier eine erhebliche Durchblutungszunahme trotz gleichzeitiger Abnahme von systolischem und diastolischem Aortendruck mit sich brachte.
Nach der Digoxininjektion hätte man nun entsprechend dessen bekannter blutdruckstabilisierender Wirkung bessere hämodynamische Bedingungen für eine Durchblutungszunahme im ischämischen Myokardbezirk erwarten können. So beschrieben Moosdorf und Reineke

(24), daß Digitalis auf das Blutdruckverhalten in Abhängigkeit von der Ausgangslage einwirke und durch die Zunahme der Inotropie ein reduzierter Blutdruck beispielsweise wieder anstieg. Gaeton, Nola, Pope, Harrison (26) stellten bei Patienten mit Myokardinfarkt nach Digitalisinfusion einen signifikanten Anstieg des Aortendruckes fest. Wie O. Kraupp (18) beschreibt, wird die Erhöhung des peripheren Widerstandes auf eine direkte tonisierende Wirkung der Herzglykoside zurückgeführt; übrigens geht das auch aus den Ergebnissen von Sadek (29) hervor, in denen Digoxin nach akuter Okklusion eine leichte Zunahme des systolischen und diastolischen Aortendruckes allerdings ohne nennenswerte gleichzeitige Zunahme der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt max) im Tierversuch zeigte.

Da in den Versuchen zu dieser Arbeit der systolische und diastolische Aortendruck zwar durch Digoxininjektion über den Ausgangswert hinaus anstieg (trotz vorherigen Abfalles nach Oxyfedrin), die Durchblutung des ischämischen Myokardbezirkes jedoch gleichzeitig stark und die des nichtischämischen Bezirkes leicht abnahmen, erfüllte diese Kombination der beiden Pharmaka in Hinsicht auf eine Durchblutungssteigerung nicht die Erwartungen. Eine mögliche Erklärung bieten die Studien von Garan, Smith, Powell sowie von Hamlin, Willerson, Garan und Powell (5; 12), in denen sie einen neurogenen vasokonstriktorischen Effekt von Digoxin auf die Koronargefäße nachweisen: Bei der i.v.-Applikation einer Gesamtdosis von 1 mg Digoxin (Gewicht der Hunde 18-22 kg) ergab sich eine Zunahme des koronaren Widerstandes von +20 $\pm$2,5%; den gleichen Effekt zeigte die intrazerebrale Injektion von 0,1 mg Digoxin in den lateralen Hirnventrikel der Hunde. Hinzu kommt, daß dieser Effekt mit einem Blocker der alpha-adrenergen Rezeptoren (Phenoxybenzamin) spezifisch und signifikant gehemmt werden konnte.

Da Pauli (28) bei den vorliegenden Untersuchungen gleichartigen Experimenten bei Digoxininjektion eine Zunahme des Ventrikeldruckes bis ca. 17% parallel zur Zunahme von dp/dt max beobachtete, bestünde eine Möglichkeit, daß die Durchblutung des ischämischen Bezirkes in der diastolischen Einstromphase durch die Zunahme der extravasalen Komponente des Koronarwiderstandes behindert wird,

zumal durch vorherige Oxyfedrininjektion eine höhere Schlagfrequenz vorgegeben war.
Als sehr bemerkenswert sind in diesem Zusammenhang neueste Ergebnisse am Menschen hinsichtlich der alleinigen Wirkung von Oxyfedrin auf die Koronardurchblutung anzusehen. Wagner und Mitarbeiter (42) wiesen szintigraphisch bei Durchblutungsstörungen der Koronargefäße eine besonders starke Wiederzunahme der Durchblutung der Gefäße an der Herzspitze nach. Wenn man bedenkt, daß dieser von funktionellen Endarterien versorgte Bezirk besonders ischämieanfällig ist, wirkt dieses Ergebnis noch eindrucksvoller.

Auf der anderen Seite existieren allerdings auch Faktoren, die zugunsten der therapeutischen Kombination von Oxyfedrin und Digoxin sprechen.
So stellten Greeff und Köhler fest (7), daß die Digoxintoxizität nach Vorbehandlung mit 0,5 mg/kg Oxyfedrin nur um 14% erhöht war. Die Kombination dieser Substanzen war bei jeweils nur einem Drittel der Quantität in der Lage, eine verapamilinduzierte Utilisationsinsuffizienz zu beheben und den KrP/Ortho-P-Quotienten, der ein Spiegel der Energiesituation des Herzmuskels ist, zu normalisieren (17), so spricht sicherlich einiges für ihre Applikation bei glykosidbedürftigen Patienten mit einer manifesten Herzinsuffizienz. Auch dürfte sich die Applikation von Oxyfedrin bei glykosidinduzierten bradykarden Rhythmusstörungen ebenso wie bei glykosidinduzierten Tachyarrhythmien positiv bemerkbar machen, zumal Stroman und Hempel (38) bei gleichzeitiger Oxyfedrinapplikation eine signifikante Erhöhung der Arrhythmieschwelle für Glykoside dank der membranstabilisierenden Wirkung von Oxyfedrin nachwiesen.
In klinischen Studien beobachtete Moll (23), daß nach Oxyfedringabe in zwei Drittel der Fälle hochgradige elektrokardiographische Ischämiezeichen verringert wurden. Da die membranstabilisierende Wirkung von Oxyfedrin allgemein bekannt ist, war es umso überraschender, daß Oxyfedrin in dieser Versuchsreihe eine Zunahme der ST-Streckensenkung und Digoxin eine schwache Tendenz zu ihrer Anhebung erkennen läßt. Da die Auswertung jedoch nur aus einer Ableitung (III) des EKG erfolgte und 95% der Ergebnisse keine hinreichende Signifikanz bezüglich des Ausgangswertes nach Okklusion

zeigte, dürfen diese Ergebnisse nicht überbewertet werden; außerdem sind präzise Vergleichsdaten für die diesbezügliche Wirkung der einzelnen Substanzen nicht vorhanden. Da Hahn et al. (11) bereits 2-3 min nach Applikation von Oxyfedrin eine sehr ausgeprägte und der Dauer der Oxyfedrinwirkung entsprechende Wiederzunahme der Kontraktionsfähigkeit des akinetischen Myokards nachgewiesen haben, kann offensichtlich zwischen Ventrikelwandfunktion und ST-Streckensenkung keine enge Korrelation in diesem speziellen Fall bestehen.

Auch Smith, Singh, Norris, John, Hurley (33) berichten, daß die Alteration der ST-Strecke im EKG bei epikardialen Ableitungen nicht unbedingt mit der lokalen Myokarddurchblutung korreliert, sondern eher eine schwache Korrelation von ST-Elevation und totalem myokardialem Blutfluß erkennen läßt.
Da andererseits die Alteration der ST-Strecke allgemein als elektrophysiologisches Äquivalent der Stoffwechselsituation des Herzmuskels angesehen wird, ist es auch durchaus denkbar, daß Oxyfedrin durch die Senkung der Laktatkonzentration, die bei Hypoxie ja allgemein erhöht ist, und die günstige Wirkung auf den myokardialen Sauerstoffverbrauch (25) die leichte Rückbildung der Ischämiezeichen im EKG ab der 20. Versuchsminute verursachte, und zwar unabhängig von der Digoxinapplikation, bei der bisher ja allenfalls ST-Streckensenkungen beobachtet wurden. (1)

D. ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen einer Untersuchungsreihe an 13 narkotisierten Hunden wurde die Kombination von Oxyfedrin und Digoxin auf den Kreislauf und die Durchblutung des normalen und partiell-ischämischen Myokards untersucht. Die Digoxin-Applikation erfolgte 1o min nach Oxyfedrin-Injektion.

Es zeigt sich, daß Oxyfedrin den diastolischen und systolischen Aortendruck senkte, während Digoxin eine Zunahme des Druckes bewirkte.

Die Schlagfrequenz wurde durch Oxyfedrin erhöht und sank nach zusätzlicher Digoxininjektion kontinuierlich ab.

Die ST-Streckensenkung wurde im Mittel nach Oxyfedrin leicht verstärkt und ließ nach Digoxininjektion eine schwache Tendenz zur Abnahme erkennen.

Die Durchblutung im nichtischämischen Myokardbezirk nahm unter Oxyfedrin deutlich zu, und sank schwach nach der Digoxininjektion, während im ischämischen Myokardbezirk unter Oxyfedrin im Mittel eine schwache Abnahme und nach Digoxininjektion eine starke Abnahme der Durchblutung nachweisbar war.

E. LITERATUR

1. Belz, G.G. — Die herzwirksamen Glykoside. München, J.F. Lehmann, 1971

2. Brautlecht, M. — Die positiv inotrope Wirkung des Koronardilatators Oxyfedrin in Kombination mit Digoxin bei partiell ischämischem Myokard im akuten Tierversuch. Dissertation, Bonn (1974)

3. Büchner, F. — Die Koronarinsuffizienz in alter und in neuer Sicht. Studienreihe Boehringer Mannheim (1970)

4. Durwish, A.K. — Wirkung chronischer oraler Oxyfedrinapplikation auf die Myokarddurchblutung des Hundes. Dissertation, Bonn (1973)

5. Garan, H. Smith, W.T. Powell, J. — The central nervous system as a site of action for the coronary vasoconstriction effect of Digoxin. J.of Clin. Invest., 54, 1365 (1974)

6. Greeff, K. — Pharmakologische Grundlagen der Digitalistherapie. Med. Welt 24, 16 (1973)

7. Greeff, K. Köhler, E. — Einfluß sympathicomimetischer Amine auf die Toxizität verschiedener herzwirksamer Glykoside bei Katzen. in: Wirkungsweise von Oxyfedrin, Herausgeber: Gerlach, E. und Moser, K.; Stuttgart-New York, F.K. Schattauer, 1972

8. Gregg, G.E. — Physiologie des Kreislaufs, Bd. 1, E. Schütz (Hrsg.); Berlin-Heidelberg-Newe York, Springer 1971

8a. Hahn, N. — Persönliche Mitteilung

9. Hahn, N.
Felix, R.
Die Oxyfedrinwirkung auf die lokale Mikrozirkulation im Myokard beim Hund.
in: Wirkungsweise von Oxyfedrin, Herausgeber: Gerlach, E. und Moser, K.; Stuttgart-New York, F,K. Schattauer, 1972

10. Hahn, N.
Felix, R.
Draznin, N.
Mayer, R.
Düx, A.
Sporbeck, G.
Koronararterien und Myokarddurchblutung bei experimentellem akutem Gefäßverschluß.
Med. Welt 22, 1738, (1971)

11. Hahn, N.
Felix, R.
Rößler, E.
Scholl, Chr.
Dickmann, R.
Der Einfluß von Oxyfedrin auf die inotrope Kontraktionsfähigkeit des partiell-ischämischen Myokards. Untersuchung am Hund.
Herz/Kreislauf 8, 74 (1976)

12. Hamlin, P.N.
Willerson, J.T.
Garan, H.
Powell, J.T.
The neurogenic vasoconstrictor effect of Digitalis on coronary vascular resistance.
J.of Clin. Invest., 53, 288 (1974)

13. Harmjanz, D.
Chachova, M.
Pixberg, H.U.
Böttcher, D.
Brod, J.
Wirkung von Oxyfedrin auf den peripheren Kreislauf des Menschen.
in: Wirkungsweise von Oxyfedrin, Herausgeber: Gerlach, E. und Moser, K.; Stuttgart-New York, F.K. Schattauer, 1972

14. Heyden, S.
Epidemiologie; in: Herzinfarkt, Grundlagen und Probleme; W. Hort (Hrsg.); Berlin-Heidelberg-New York; Springer, 1969

15. Hensel, H.
Golenhofen, K.
Hildebrandt, G.
Durchblutungsmessung mit Wärmeleitelementen in Forschung und Klinik.
Stuttgart, Thieme 1963

16. Homburger, H.
Antoni, H.
Elektrophysiologische Untersuchungen über den Einfluß von Oxyfedrin auf das isolierte Säugetiermyokard.
in: Wirkungsweise von Oxyfedrin, Herausgeber: Gerlach, E. und Moser, K.; Stuttgart-New York, F.K. Schattauer, 1972

17. Kammermeier, H.
Bünger, R.
Ziegler, V.
Gerlach, E.
Tierexperimentelle und biochemische Untersuchungen zur Charakterisierung der Wirkung von Oxyfedrin am Herzen.
in: Wirkungsweise von Oxyfedrin, Herausgeber: Gerlach E. und Moser, K.; Stuttgart-New York, F.K. Schattauer, 1972

18. Kraupp, O.
in: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxiologie, Herausgeber: W. Forth, D. Henschler, W. Rummel; Mannheim-Wien-Zürich, B.I. Wissenschaftsverlag, 1975

19. Kühn, P.
Ogris-Kautek, E.
Güzeloglu, H.
Hämodynamik und Myokardstoffwechsel am koronarkranken Menschen unter dem Einfluß von Oxyfedrin.
in: Wirkungsweise von Oxyfedrin, Herausgeber: Gerlach, E. und Moser, K.; Stuttgart-New York, F.K. Schattauer, 1972

20. Kukovetz, W.R.
Pösch, G.
Mechanismus der Herzwirkung des Oxyfedrin.
in: Wirkungsweise von Oxyfedrin, Herausgeber: Gerlach, E. und Moser, K.; Stuttgart-New York, F.K. Schattauer, 1972

21. Kukovetz, W.R.
Pöch, G.
Phosphodiesterase-Hemmung durch Oxyfedrin und Papaverin.
in: Wirkungsweise von Oxyfedrin, Herausgeber: Gerlach, E. und Moser, K.; Stuttgart-New York, F.K. Schattauer, 1972

22. Lochner, W.
Physiologie des Kreislaufs, Bd. 1; Erich Schütz (Hrsg.); Berlin-Heidelberg-New York; Springer 1971

23. Moll, A.
Petzel, H.
Experimentelle und klinische Untersuchungen mit einer neuen koronar- und herzwirksamen Substanz.
Z. f. Kreislaufforschung, 56, 2188 (1967)

24. Moosdorf, S.
Reinecke, J.
Zur Glykosid- und Koronartherapie mit ildamen^{R}-Novodigal^{R}.
Therapie der Gegenwart 113, 1921 (1974)

25. Niessner, H.
Lujf, A.
Raberberger, G.
Moser, K.
Wirkung von Oxyfedrin auf den Herzstoffwechsel des Hundes.
in: Wirkungsweise von Oxyfedrin, Herausgeber: Gerlach, E. und Moser, K.; Stuttgart-New York, F.K. Schattauer, 1972

26. Nola, G.T.
Pope, S.E.
Harrison, D.C.
Action of Acetylstrophantidin on experimental myocardial infarctation.
Amer.J. Physiol. 222, 265 (1972)

27. Papp, J.G.
Szekeres, L.
Cardiac electrophysiological changes due to Oxyfedrin.
in: Wirkungsweise von Oxyfedrin, Herausgeber: Gerlach, E. und Moser, K.; Stuttgart-New York, D.K. Schattauer, 1972

28. Pauli, M.
Die inotrope Wirkung von Digoxin nach Applikation von Oxyfedrin bei partieller Ischämie des Myokards.
Dissertation, Bonn (1977)

29. Sadek, N. — Die Kombination von Digoxin und Oxyfedrin in ihrer Wirkung auf normales und partiell ischämisches Myokard. (Untersuchungen am Hund) Dissertation (in Vorbereitung)

30. Schollmeyer, P. — Die Regelung der Koronardurchblutung. Mat. Med. Nordmark, 20, 182, (1968)

31. Siegenthaler, W. — Klinische Pathophysiologie, S. 535, Stuttgart, Thieme, 1973

32. Simon, H.J. — Herzwirksame Pharmaka. München-Berlin-Wien, Urban & Schwarzenberg, 1974

33. Smith, H.J. Singh, B.N. Norris, R.M. John, N.B. Hurley, P.J. — Changes in myocardial blood flow and ST-Segment elevation following coronary artery occlusion. Circulation Res. 36, 697, (1975)

34. Sporbeck, G. — Die Wirkung von Oxyfedrin bei chronischer oraler Applikation auf die **Herzmuskeldurchblutung und die Anastomosenbildung im partiell ischämischen** Myokard (Untersuchungen am Hund). Dissertation, Bonn 1973

35. Stauch, M. Härich, B.K.S. Nissen, H. — Der Einfluß von Oxyfedrin auf die Kontraktilität des Herzens vor und nach Digoxin. Herz/Kreislauf 7, 2, (1975)

36. Sternitzke, N. Köhler, J.A. Lang, E. — Der Einfluß von ildamen^{R}, einem kardioenergetischen Koronartherapeutikum, auf die Herz- und Kreislaufdynamik. Med. Welt 17, 1910, (1966)

37. Sternitzke, N. — Die Behandlung der Koronarinsuffizienz mit Betarezeptorenstimulatoren. Therapiewoche 22, 32, (1972)

38. Stroman, F.
Hempel, R.
Über pharmakologische Wirkungen bei der kombinierten Anwendung von Oxyfedrin und β-Acetyldigoxin.
Arzneimittelforschung, 25, 386, (1975)

39. Szekeres, L.
Udvary, E.
Madarasz, K.
Cardiovascular effects of Oxyfedrin.
in: Wirkungsweise von Oxyfedrin, Herausgeber: Gerlach, E. und Moser, K.; Stuttgart-New York, F.K. Schattauer, 1972

40. Vineberg, A.M.
Schmier, J.
Schmitt, H.D.
Meesmann, N.
Bachmann, G.W.
Physiologie des Kreislaufs, Bd 1, E. Schütz (Hrsg.); Berlin-Heidelberg-New York, Springer, 1971

41. Vineberg, A.M.
Chari, R.S.
Piffari, R.
Mercier, C.
The effect of Persantin^{R} on intercoronary collateral circulation and during gradual experimental coronary occlusion.
Canad. Med. Ass. H. 87, 336, (1962)

42. Wagner, H.-J.
Felix, R.
Wahlen A.
Pensky, W.
Schaede, A.
Thurn, P.
Winkler, C.
Beeinflussung der regionalen Perfusionsverteilung durch Dipyridamol und Oxyfedrin.
Z. f. Kardiologie 65, Nr.3 (1976)

43. Westermann, K.W.
Langbehn, A.F.
Der Einfluß von Oxyfedrin auf das Extremitätenstrombett.
in: Wirkungsweise von Oxyfedrin, Herausgeber: Gerlach, E. und Moser, K.; Stuttgart-New York, F.K. Schattauer, 1972

Für die Überlassung des Themas, Anregungen und Übernahme des Referates sowie für die Unterstützung bei der Durchführung der experimentellen Untersuchungen danke ich Herrn Professor Dr. N. Hahn sehr herzlich.

Lebenslauf

Am 27. Juli 1952 wurde ich als Sohn des Ingenieurs Günter Bienek und seiner Frau Maria, geb. Sandhot, in Gumpertsdorf/Oppeln in Oberschlesien geboren.
In Neumagen/Mosel besuchte ich die Volksschule und anschließend das Staatliche Friedrich-Wilhelm-Gymnasium in Trier, wo ich 1971 mit der Reifeprüfung meine Schulausbildung beendete.
Im Wintersemester des gleichen Jahres immatrikulierte ich mich in der medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum, wo ich im WS 1972/73 das Vorphysikum und im WS 1973/74 das Physikum ablegte. Im WS 1973/74 begann ich mit dem klinischen Teil meines Studiums an der Rheinischen-Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn und bestand im Oktober 1977 die Ärztliche Prüfung.